



| | |
|--------------------|-----|
| MAILED 19 JAN 2004 | |
| WIPO | PCT |

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 21 juill. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1.a) OU b)

~~BEST AVAILABLE COPY~~

**INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIETE
INDUSTRIELLE**

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 94 86 54

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11354*01

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 1/2

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

08 540 W /260399

| | | | |
|--|----------------------|--|--|
| <small>Réserve à l'INPI</small> REMISE DES PECOV 2002 DATE 75 INPI PARIS LIEU 0213803 N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI 05 NOV. 2002 | | ■ NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE LES LABORATOIRES SERVIER Direction Brevets 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE | |
| Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> 70093 | | | |
| Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie | | | |
| 2 NATURE DE LA DEMANDE | | Cochez l'une des 4 cases suivantes | |
| Demande de brevet <input checked="" type="checkbox"/> | | | |
| Demande de certificat d'utilité <input type="checkbox"/> | | | |
| Demande divisionnaire <input type="checkbox"/> | | | |
| <i>Demande de brevet initiale</i> <i>ou demande de certificat d'utilité initiale</i> | | N° N° | Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> |
| Transformation d'une demande de brevet européen <i>Demande de brevet initiale</i> <input type="checkbox"/> N° | | Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> | |
| 3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de la 2,3-dihydro-4(1H)-pyridinones, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. | | | |
| 4 DECLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE | | Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° Pays ou organisation Date <input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | |
| 5 DEMANDEUR | | <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» | |
| Nom ou dénomination sociale | | LES LABORATOIRES SERVIER | |
| Prénoms | | | |
| Forme juridique | | | |
| N° SIREN | | | |
| Code APE-NAF | | . . . | |
| Adresse | Rue | 12, Place de La Défense | |
| | Code postal et ville | 92415 | COURBEVOIE Cedex |
| Pays | | FRANCE | |
| Nationalité | | FRANCAISE | |
| N° de téléphone <i>(facultatif)</i> | | 01.55.72.60.00 | |
| N° de télécopie <i>(facultatif)</i> | | 01.55.72.72.13 | |
| Adresse électronique <i>(facultatif)</i> | | | |

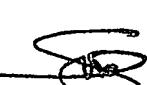
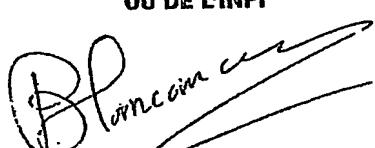
**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE 2/2

| | | |
|-------------------|---------------|-----------------|
| REMISE DES PIÈCES | | Réervé à l'INPI |
| DATE | 5 NOV 2002 | |
| LEU | 75 INPI PARIS | |
| 0213803 | | |

N° D'ENREGISTREMENT
NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DB 540 W /260899

| | | | |
|---|----------------------|---|--|
| 6 MANDATAIRE | | | |
| Nom | | WENGER | |
| Prénom | | Sabine | |
| Cabinet ou Société | | LES LABORATOIRES SERVIER | |
| N °de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel | | | |
| Adresse | Rue | 12, Place de La Défense | |
| | Code postal et ville | 92415 | COURBEVOIE Cedex |
| Nº de téléphone (facultatif) | | 01.55.72.60.00 | |
| Nº de télécopie (facultatif) | | 01.55.72.72.13 | |
| Adresse électronique (facultatif) | | | |
| 7 INVENTEUR (S) | | | |
| Les inventeurs sont les demandeurs | | <input type="checkbox"/> Oui | Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée |
| <input checked="" type="checkbox"/> 8 RAPPORT DE RECHERCHE | | Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation) | |
| Établissement immédiat ou établissement différé | | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Paiement échelonné de la redevance | | Paiement en trois versements, uniquement pour les personnes physiques | |
| <input checked="" type="checkbox"/> 9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES | | <input type="checkbox"/> Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requise pour la première fois pour cette invention (joindre un avis de non-imposition) <input type="checkbox"/> Requise antérieurement à ce dépôt (joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence): | |
| Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes | | | |
| 10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | |  Sabine WENGER, Ingénieur Brevets | |
| | | VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI  | |

La présente invention concerne des nouveaux dérivés de 2,3-dihydro-4(1*H*)-pyridinone, leur procédé de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent ainsi que leur utilisation en tant que facilitateurs mnémocognitifs et antalgiques.

Le vieillissement de la population par augmentation de l'espérance de vie a entraîné 5 parallèlement un large accroissement des troubles cognitifs liés au vieillissement cérébral normal ou au vieillissement cérébral pathologique survenant au décours de maladies neurodégénératives telles que, par exemple, la maladie d'Alzheimer.

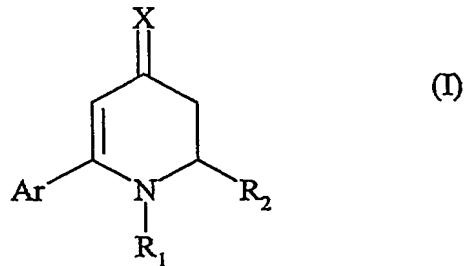
La plupart des substances utilisées aujourd'hui pour le traitement des troubles cognitifs liés 10 au vieillissement agissent en facilitant les systèmes cholinergiques centraux, soit directement comme c'est le cas des inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (tacrine, donepezil) ou des agonistes cholinergiques (nefiracétam), soit indirectement comme dans le cas des nootropes (piracétam, pramiracétam) ou des vasodilatateurs cérébraux (vinpocétine).

Outre leurs propriétés cognitives, les substances agissant directement sur les systèmes 15 cholinergiques centraux ont souvent des propriétés antalgiques, mais également des propriétés hypothermantes qui peuvent être gênantes.

Il était donc particulièrement intéressant de synthétiser de nouveaux composés capables de s'opposer aux troubles cognitifs liés au vieillissement et/ou d'améliorer les processus cognitifs et pouvant posséder des propriétés antalgiques, mais dépourvus d'activité hypothermante.

20 Des 1-aza-2-alkyl-6-aryl-cycloalcanes et 1-aza-2-alkyl-6-aryl-cycloalcènes 4-hydroxy ou 4-oxo- substitués ont déjà été décrits dans la littérature (J. Org. Chem. 1988, 53, 2426 ; Liebigs Ann. Chem. 1986, 11, 1823 ; Synlett 1993, 9, 657 ; Tet. Lett. 1998, 39(3/4), 217), sans qu'aucune activité pharmacologique n'ait été décrite pour ces molécules. La demande de brevet EP 0119087 décrit des dérivés de 1-aza-2-alkyl-6-aryl-cycloalcanes utiles en tant 25 qu'antalgiques.

Plus spécifiquement, la présente invention concerne les composés de formule (I) :



dans laquelle :

- R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkoxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou trifluoroacétyle,
- R₂ représente un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- X représente un atome d'oxygène, ou NOR₃ dans lequel :
 - * R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié) et alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- Ar représente un groupement aryle ou un groupement hétéroaryle,

leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, biphenylle, naphtyle, tétrahydronaphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou

plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle, nitro ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

- 5 et par groupement hétéroaryle, on comprend un groupement aromatique mono- ou bicyclique de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle, nitro ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié). Parmi les groupements hétéroaryle, on peut citer à titre non limitatif les groupements thiényle, pyridyle, furyle, pyrrolyle, imidazolyde, oxazolyde, isoxazolyde, thiazolyde, isothiazolyde.

15 Parmi les acides pharmaceutiquement acceptables, on peut citer à titre non limitatif les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphonique, acétique, trifluoroacétique, lactique, pyruvique, malonique, succinique, glutarique, fumarique, tartrique, maléique, citrique, ascorbique, oxalique, méthanesulfonique, benzènesulfonique, camphorique, etc...

Les composés préférés de formule (I) sont ceux pour lesquels le groupement X représente un atome d'oxygène.

- 20 Le groupement R_1 préféré de l'invention est l'atome d'hydrogène ou un groupement alkoxy carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié.

Le terme aryle affecté au groupement Ar tel que défini dans la formule (I) est préférentiellement le groupement phényle éventuellement substitué.

Le terme hétéroaryle affecté au groupement Ar tel que défini dans la formule (I) est préférentiellement le groupement thiényle éventuellement substitué ou le groupement pyridyle éventuellement substitué.

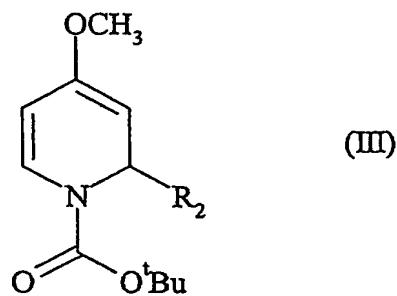
Plus particulièrement, l'invention concerne les composés de formule (I) qui sont :

- 5 • 2-méthyl-4-oxo-6-(2-thiényl)-3,4-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate de tert-butyle
• 2-méthyl-6-(2-thiényl)-2,3-dihydro-4(1*H*)-pyridinone
• 2-méthyl-4-oxo-6-phényl-3,4-dihydro-1(2*H*)-pyridinecarboxylate de tert-butyle
• 2-méthyl-6-phényl-2,3-dihydro-4(1*H*)-pyridinone
• 6-(3-chlorophényl)-2-méthyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2*H*)pyridinecarboxylate de tert-
butyle
10 • 6-(3-chlorophényl)-2-méthyl-2,3-dihydro-4(1*H*)-pyridinone
• 6-(6-chloro-3-pyridyl)-2-méthyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2*H*)pyridinecarboxylate de
tert-butyle
• 6-(6-chloro-3-pyridyl)-2-méthyl-2,3-dihydro-4(1*H*)-pyridinone
15 les énantiomères, diastéréoisomères ainsi que les sels d'addition à un acide
pharmaceutiquement acceptable des composés préférés font partie intégrante de l'invention.

L'invention s'étend également au procédé de préparation des composés de formule (I), caractérisé en ce que l'on fait réagir la 4-méthoxy pyridine successivement avec le chloroformiate de phényle, un dérivé organomagnésien de formule (II) :

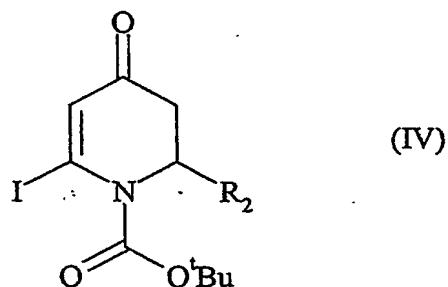
20 R₂MgBr (II)

dans laquelle R₂ est tel que défini dans la formule (I), et le tert-butylate de potassium pour obtenir un composé de formule (III) :



(III)

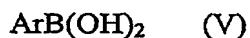
dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment,
composé de formule (III) que l'on fait réagir avec du butyllithium et de l'iode, pour
conduire au composé iodé de formule (IV) :



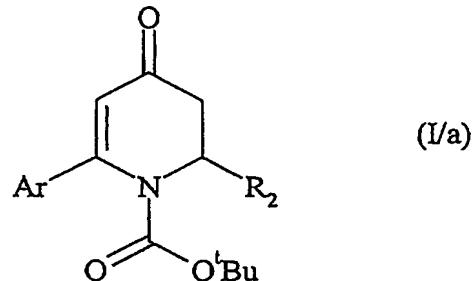
(IV)

5

dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment,
composé de formule (IV) que l'on fait réagir en présence de tetrakis
(triphenylphosphine)palladium (0) avec un acide boronique de formule (V) :

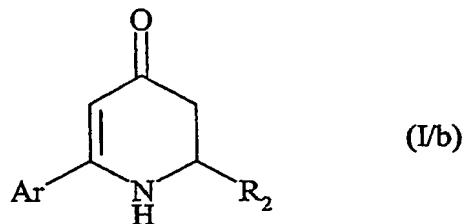


10 dans laquelle Ar est tel que défini dans la formule (I),
pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :

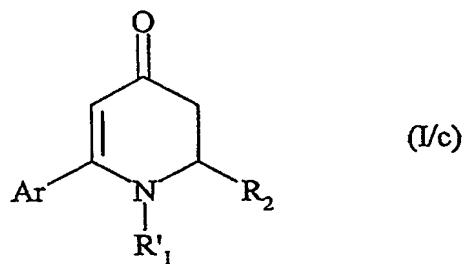


(I/a)

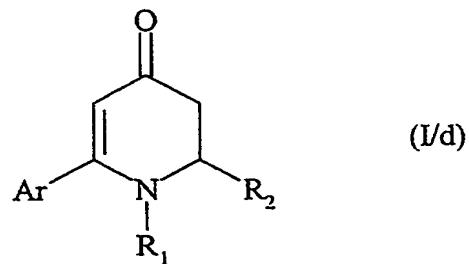
dans laquelle Ar et R₂ sont tels que définis précédemment,
 composé de formule (I/a) dont on déprotège éventuellement la fonction amine selon des techniques classiques de la synthèse organique pour conduire aux composés de formules (I/b), cas particuliers des composés de formules (I) :



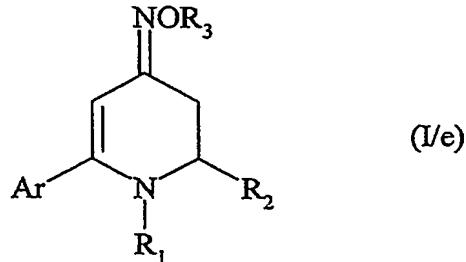
dans laquelle R₂ et Ar sont tels que définis précédemment,
 composé de formule (I/b) que l'on fait éventuellement réagir avec un composé de formule R'₁Y dans laquelle R'₁ représente un groupement arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkoxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou trifluoroacétyle et Y représente un groupe partant, pour conduire au composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :



dans laquelle Ar, R'₁ et R₂ sont tels que définis précédemment,
 les composés de formule (I/b) et (I/c) forment les composés de formule (I/d) :



dans laquelle Ar, R₁ et R₂ sont tels que définis précédemment,
 composés de formule (I/d) que l'on fait éventuellement réagir avec un composé de
 formule H₂N-OR₃ dans laquelle R₃ est tel que défini dans la formule (I), pour conduire
 au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



5

dans laquelle Ar, R₁, R₂ et R₃, sont tels que définis précédemment,

les composés de formules (I/a) à (I/e), constituent l'ensemble des composés de formule (I),
 que l'on purifie, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, dont on
 sépare, si on le souhaite, les isomères selon des techniques classiques de séparation, et que
 10 l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement
 acceptable.

Les composés de la présente invention, outre le fait qu'ils soient nouveaux, présentent des
 propriétés facilitatrices des processus cognitifs et antalgiques qui les rendent utiles dans le
 traitement des déficits cognitifs associés au vieillissement cérébral et aux pathologies
 15 neurodégénératives telles que la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la maladie
 de Pick, la maladie de Korsakoff, les démences frontales et sous-corticales et dans le
 traitement de la douleur.

L'invention s'étend aussi aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe
 actif un composé de formule (I) avec un ou plusieurs excipients inertes, non toxiques et
 20 appropriés. Parmi les compositions pharmaceutiques selon l'invention, on pourra citer plus
 particulièrement celles qui conviennent pour l'administration orale, parentérale
 (intraveineuse ou sous-cutanée), nasale, les comprimés simples ou dragéfiés, les

comprimés sublinguaux, les gélules, les tablettes, les suppositoires, les crèmes, les pommades, les gels dermiques, les préparations injectables, les suspensions buvables, etc.

La posologie utile est adaptable selon la nature et la sévérité de l'affection, la voie d'administration ainsi que l'âge et le poids du patient. Cette posologie varie de 1 à 500 mg
5 par jour en une ou plusieurs prises.

Les exemples suivants illustrent l'invention et ne la limitent en aucune façon.

Les produits de départ utilisés sont des produits connus ou préparés selon des modes préparatoires connus.

Les structures des composés décrits dans les exemples ont été déterminées selon les
10 techniques spectrophotométriques usuelles (infrarouge, résonance magnétique nucléaire, spectrométrie de masse).

PREPARATION 1 : 4-méthoxy-2-méthyl-1(2H)-pyridine carboxylate de tert butyle

37,81 mmoles de chloroformiate d'éthyle sont ajoutés à une solution refroidie à -25°C de
37,43 mmoles de 4-méthoxy pyridine dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre sous
15 atmosphère d'argon. Après 1 heure d'agitation à -25°C on ajoute goutte à goutte 39,30
mmoles de bromure de méthylmagnésium 3M. Le mélange réactionnel est maintenu sous
agitation pendant 30 minutes à -25°C puis 1 heure à température ambiante. On ajoute alors
100 ml d'eau, puis la phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'éther éthylique, séchée sur
sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous pression réduite. L'huile obtenue est
20 reprise dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre, la solution est alors refroidie à -40°C
puis 0,15 mmoles de tert-butylate de potassium sont ajoutés. Le mélange réactionnel est
agité 2 heures à -40°C, 1 heure à température ambiante puis 100 ml d'eau sont ajoutés. La
phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'éther éthylique puis la phase organique est

séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite pour donner le produit attendu.

PRÉPARATION 2 : 6-iodo-2-méthyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2H)-pyridine carboxylate de tert butyle

5 40,48 mmoles de n-butyllithium sont ajoutés à une solution à -60°C de 33,73 mmoles du composé de la préparation 1 dans 100 ml de tétrahydrofurane anhydre sous atmosphère d'argon. L'agitation est maintenue pendant 30 minutes à -60°C puis 37,11 mmoles d'iode sont additionnés. Après 2 heures d'agitation à -60°C puis 1 heure à température, 100 ml d'une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 1N sont ajoutés au milieu réactionnel. La 10 phase aqueuse est extraite 2 fois avec de l'éther éthylique et la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éther éthylique/éther de pétrole : 4/6) permet d'obtenir le produit attendu.

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1668, 1722 \text{ cm}^{-1}$.

15 **EXEMPLE 1 : 2-méthyl-4-oxo-6-(2-thiényl)-3,4-dihydro-1(2H)-pyridine carboxylate de tert butyle**

Dans un ballon de 100 ml sont introduits 4,45 mmoles du composé de la préparation 2, 0,22 mmoles de tetrakis (triphenylphosphine) palladium (0) et 20 ml de diméthoxyéthane, puis 5,34 mmoles d'acide thiophène-2-boronique et 11,12 mmoles d'hydrogénocarbonate 20 de sodium dissous dans 20 ml d'eau. Le mélange réactionnel est chauffé sous reflux et sous agitation vigoureuse pendant environ 5 heures. Après refroidissement la phase aqueuse est extraite 2 fois au chloroforme et la phase organique séchée sur chlorure de calcium, filtrée et concentrée sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur gel de silice (éther éthylique/éther de pétrole : 4/6) permet d'obtenir le produit attendu.

25 *Point de fusion : 90 °C.*

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1659, 1718 \text{ cm}^{-1}$.

Microanalyse élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|----------------|-------|------|------|
| <i>calculé</i> | 61,41 | 6,53 | 4,77 |
| <i>trouvé</i> | 61,34 | 6,71 | 4,86 |

EXAMPLE 2 : 2-Méthyl-6-(2-thiényl)-2,3-dihydro-4(1*H*)-pyridinone

5 2,73 mmoles du composé de l'exemple 1, 10 ml de dichlorométhane et 27,27 mmoles, d'acide trifluoroacétique sont mélangés. Le mélange réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pendant 4 heures, puis alcalinisé par addition d'une solution aqueuse saturée de carbonate de potassium. La phase aqueuse est extraite 2 fois au dichlorométhane, les phases organiques sont réunies puis séchées sur chlorure de calcium, 10 filtrées et concentrées sous pression réduite. Une purification par chromatographie sur gel de silice (acétate d'éthyle) permet d'obtenir le produit attendu.

Point de fusion : 155°C.

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1605 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3288 \text{ cm}^{-1}$.

Microanalyse élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|----------------|-------|------|------|
| <i>calculé</i> | 62,15 | 5,74 | 7,24 |
| <i>trouvé</i> | 62,34 | 5,62 | 7,02 |

15

EXAMPLE 3 : 2-méthyl-4-oxo-6-phényl-3,4-dihydro-1(2*H*)-pyridine carboxylate de tert butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 avec de l'acide phényle boronique.

20 Point de fusion : 99°C.

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1655, 1709 \text{ cm}^{-1}$.

Microanalyse élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 71,06 | 7,37 | 4,87 |
| trouvé | 70,92 | 7,51 | 4,71 |

EXEMPLE 4 : 2-méthyl-6-phényl-2,3-dihydro-4(1*H*)-pyridinone

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir du composé
5 de l'exemple 3.

Point de fusion : 161°C.IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1605 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3268 \text{ cm}^{-1}$.Microanalyse élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 76,98 | 7,00 | 7,48 |
| trouvé | 77,21 | 7,06 | 7,22 |

10 **EXEMPLE 5 :** 6-(3-chlorophényl)-2-méthyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2*H*)-pyridine carboxylate de tert butyle.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 avec de l'acide 3-chlorobenzène boronique.

Point de fusion : 101°C.15 IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1674, 1714 \text{ cm}^{-1}$.Microanalyse élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|---------|-------|------|------|
| calculé | 63,45 | 6,26 | 4,35 |
| trouvé | 63,39 | 6,36 | 4,21 |

EXAMPLE 6 : 6-(3-chlorophényl)-2-méthyl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridinone.

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir du composé de l'exemple 5.

Point de fusion : 133°C.

5 IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1605 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3255 \text{ cm}^{-1}$.

Microanalyse élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|----------------|-------|------|------|
| <i>calculé</i> | 65,02 | 5,46 | 6,32 |
| <i>trouvé</i> | 65,15 | 5,59 | 6,13 |

EXAMPLE 7 : 2-méthyl-4-oxo-6-(6-chloro-3-pyridyl)-3,4-dihydro-1(2H)- pyridine carboxylate de tert-butyle

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 1 avec de l'acide 6-10 chloropyridine-3-boronique.

Point de fusion : 115°C.

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1660, 1711 \text{ cm}^{-1}$.

Microanalyse élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|----------------|-------|------|------|
| <i>calculé</i> | 59,54 | 5,93 | 8,68 |
| <i>trouvé</i> | 59,75 | 5,88 | 8,42 |

15 **EXAMPLE 8 : 6-(6-chloro-3-pyridyl)-2-méthyl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridinone.**

Le produit attendu est obtenu selon le procédé décrit dans l'exemple 2 à partir du composé de l'exemple 7.

Point de fusion : 216°C.

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1613 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3256 \text{ cm}^{-1}$.

Microanalyse élémentaire :

| | % C | % H | % N |
|----------------|-------|------|-------|
| <i>calculé</i> | 59,33 | 4,98 | 12,58 |
| <i>trouvé</i> | 59,19 | 5,08 | 12,39 |

ETUDE PHARMACOLOGIQUE DES DERIVES DE L'INVENTION

5 **EXEMPLE 9 : Température corporelle chez la souris NMRI**

- Les effets sur la température corporelle des composés de la présente intervention ont été évalués chez la souris NMRI adulte mâle. La température rectale des souris (18-20 g) a été mesurée juste avant traitement pharmacologique (voie intrapéritonéale) par les produits sous étude ou leurs véhicules (20 mg/kg). Les souris étaient ensuite placées dans des cages individuelles (10x10x10 cm) et leur température rectale a été mesurée toutes les 30 minutes pendant les 2 heures qui ont suivi le traitement. Les valeurs étaient les moyennes ($^{\circ}\text{C}$) plus ou moins les erreurs standards sur les moyennes, et les comparaisons inter-lots ont été réalisées par un test d'analyse de variance à un facteur suivi le cas échéant par un test de Dunnett.
- 10 Les résultats montrent que les composés de l'invention sont dépourvus d'activité hypothermante pour des doses allant jusqu'à 20 mg/kg.
- 15 Les résultats montrent que les composés de l'invention sont dépourvus d'activité hypothermante pour des doses allant jusqu'à 20 mg/kg.

EXEMPLE 10 : Torsions abdominales induites à la phényl-p-benzoquinone (PBQ) chez la souris NMRI

- L'administration intrapéritonéale d'une solution alcoolique de PBQ provoque des crampes abdominales chez la Souris (SIEGMUND et coll., Proc. Soc. Exp. Biol., 1957, 95, 729-731). Ces crampes sont caractérisées par des contractions répétées de la musculature abdominale, accompagnées d'une extension des membres postérieurs. La plupart des

analgésiques antagonisent ces crampes abdominales (COLLIER et coll., Brit. J. Pharmacol. Chem., 1968, 32, 295-310). A t=0 min., les animaux sont pesés et le produit étudié est administré par voie IP. Un groupe d'animaux témoins reçoit le solvant du produit. A t=30 min., une solution alcoolique de PBQ (0,2 %) est administrée par voie IP sous un volume de 0,25 ml/souris. Immédiatement après l'administration de la PBQ, les animaux sont placés dans des cylindres en plexiglass (L=19,5 cm ; D.I.=5 cm). De t=35 min. à t=45 min., la réaction des animaux est observée et l'expérimentateur note le nombre total de crampes abdominales par animal. Le tableau ci-dessous donne le pourcentage d'inhibition du nombre de crampes abdominales mesuré chez les animaux témoins, à la dose active du composé étudié.

Les résultats obtenus montrent que les composés de l'invention sont pourvus de propriétés antalgiques.

| Exemple | Dose (mg/kg) | Inhibition (%) |
|---------|--------------|----------------|
| 2 | 20 | 48% |
| 3 | 20 | 59% |
| 6 | 20 | 48% |

EXAMPLE 11 : Reconnaissance sociale chez le rat Wistar

Initialement décrit en 1982 par THOR et HOLLOWAY, (J. Comp. Physiol., 1982, 96, 1000-1006), le test de la reconnaissance sociale a été ensuite proposé par différents auteurs (DANTZER et coll., Psychopharmacology, 1987, 91, 363-368 ; PERIO et coll., Psychopharmacology, 1989, 97, 262-268) pour l'étude des effets mnémocognitifs de nouveaux composés. Fondé sur l'expression naturelle de la mémoire olfactive du rat et sur son oubli naturel, ce test permet d'apprécier la mémorisation, par la reconnaissance d'un jeune congénère, par un rat adulte. Un jeune rat (21 jours), pris au hasard, est placé dans la cage de stabulation d'un rat adulte pendant 5 minutes. Par l'intermédiaire d'un dispositif vidéo, l'expérimentateur observe le comportement de reconnaissance sociale du rat adulte et en mesure la durée globale. Puis le jeune rat est ôté de la cage du rat adulte et est placé

dans une cage individuelle, jusqu'à la seconde présentation. Le rat adulte reçoit alors le produit à tester (voie intrapéritonéale) et, 2 heures plus tard, est remis en présence (5 minutes) du jeune rat. Le comportement de reconnaissance sociale est alors à nouveau observé et la durée en est mesurée. Le tableau ci-après donne la différence ($T_2 - T_1$), exprimée en secondes, du temps de "reconnaissance" des deux rencontres.

Les résultats obtenus montrent que les composés de l'invention augmentent la mémorisation de façon très importante, et à faible dose.

| Exemple | Dose (mg/kg) | $T_2 - T_1$ (s) ± sem |
|---------|--------------|-----------------------|
| 6 | 3 | -21,4 ± 5,1 |
| 3 | 3 | -25,3 ± 7,1 |
| 1 | 3 | -17,4 ± 2,5 |
| 8 | 3 | -17,2 ± 4,6 |

EXAMPLE 12 : Composition pharmaceutique

10 Formule de préparation pour 1000 comprimés dosés à 10 mg :

Composé de l'exemple 1 10 g

Hydroxypropylcellulose 2 g

Amidon de blé 10 g

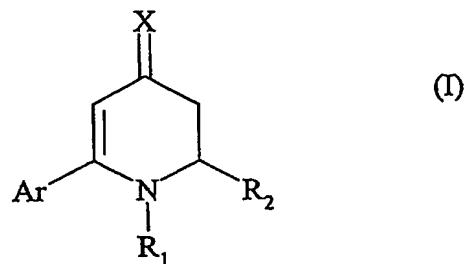
Lactose 100 g

15 Stéarate de magnésium 3 g

Talc 3 g

REVENDICATIONS

1. Composés de formule (I) :



dans laquelle :

- 5 ➤ R₁ représente un atome d'hydrogène ou un groupement arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, alkoxy carbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkoxycarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié ou trifluoroacétyle,
- 10 ➤ R₂ représente ou groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- 15 ➤ X représente un atome d'oxygène, ou NOR₃ dans lequel :
 - * R₃ représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi hydroxy, amino (éventuellement substitué par un ou deux groupements alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié) et alkoxy (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
- Ar représente un groupement aryle ou un groupement hétéroaryle,

leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable,

étant entendu que par aryle, on comprend un groupement phényle, biphenyle, naphtyle, tétrahydronaphtyle, chacun de ces groupements étant éventuellement substitué par un ou 5 plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle, nitro ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié),

et par groupement hétéroaryle, on comprend un groupement aromatique mono- ou 10 bicyclique de 5 à 12 chaînons contenant un, deux ou trois hétéroatomes choisis parmi oxygène, azote ou soufre étant entendu que l'hétéroaryle peut être éventuellement substitué par un ou plusieurs groupements, identiques ou différents, choisis parmi halogène, alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, hydroxy, alkoxy (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, trihalogénométhyle, nitro ou amino (substitué éventuellement par un ou plusieurs 15 groupements alkyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié).

2. Composés de formule (I) selon la revendication 1 caractérisés en ce que X représente un atome d'oxygène, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
3. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 2 caractérisés 20 en ce que R_1 représente un atome d'hydrogène ou un groupement alkoxy carbonyle (C_1-C_6) linéaire ou ramifié, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.
4. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés 25 en ce que Ar représente un groupement phényle éventuellement substitué, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

5. Composés de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 caractérisés en ce que Ar représente un groupement thiényle éventuellement substitué ou un groupement pyridyle éventuellement substitué, leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

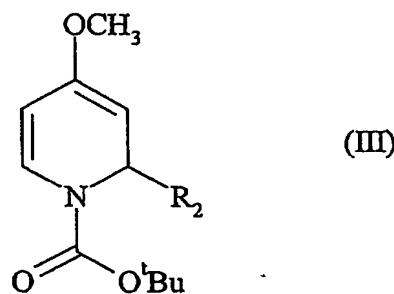
5 6. Composés de formule (I) selon la revendication 1 qui sont la :

- 2-méthyl-4-oxo-6-(2-thiényl)-3,4-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de tert-butyle
- 2-méthyl-6-(2-thiényl)-2,3-dihydro-4(1H)-pyridinone
- 2-méthyl-4-oxo-6-phényl-3,4-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate de tert-butyle
- 2-méthyl-6-phényl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridinone
- 10 • 6-(3-chlorophényl)-2-méthyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2H)pyridinecarboxylate de tert-butyle
- 6-(3-chlorophényl)-2-méthyl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridinone
- 6-(6-chloro-3-pyridyl)-2-méthyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2H)pyridinecarboxylate de tert-butyle
- 15 • 6-(6-chloro-3-pyridyl)-2-méthyl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridinone
leurs énantiomères, diastéréoisomères ainsi que leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

7. Procédé de préparation des composés de formule (I) caractérisé en ce que l'on fait réagir la 4-méthoxy pyridine successivement avec le chloroformiate de phényle, un dérivé organomagnésien de formule (II) :

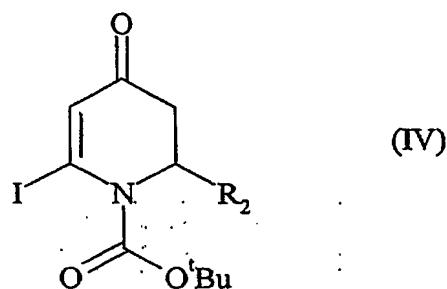


dans laquelle R₂ est tel que défini dans la formule (I),
et le tert-butylate de potassium pour obtenir un composé de formule (III) :



(III)

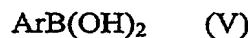
dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment,
 composé de formule (III) que l'on fait réagir avec du butyllithium et de l'iode, pour conduire au composé iodé de formule (IV) :



(IV)

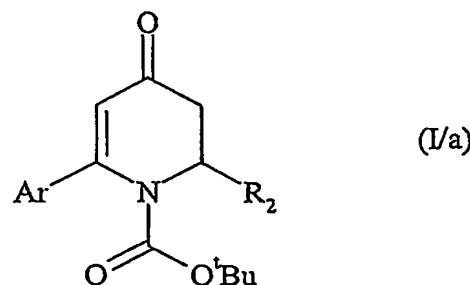
5

dans laquelle R_2 est tel que défini précédemment,
 composé de formule (IV) que l'on fait réagir en présence de tetrakis (triphenylphosphine)palladium (0) avec un acide boronique de formule (V) :



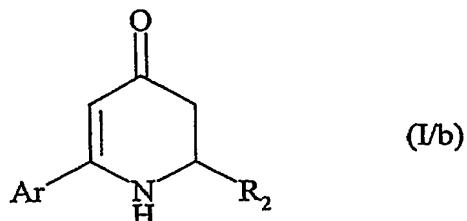
10

dans laquelle Ar est tel que défini dans la formule (I),
 pour conduire au composé de formule (I/a), cas particulier des composés de formule (I) :



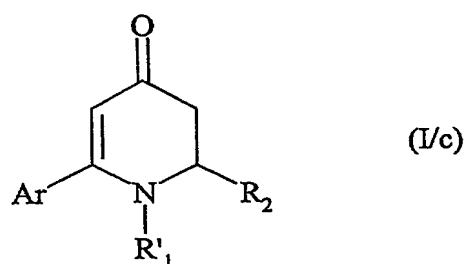
(I/a)

dans laquelle Ar et R₂ sont tels que définis précédemment,
 composé de formule (I/a) dont on déprotège éventuellement la fonction amine selon
 des techniques classiques de la synthèse organique pour conduire aux composés de
 formules (I/b), cas particuliers des composés de formules (I) :



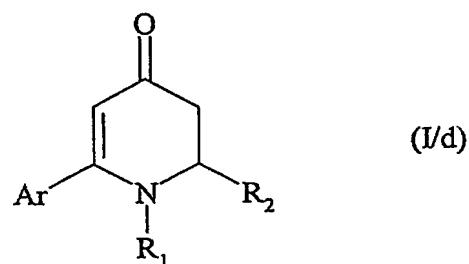
10

dans laquelle R₂ et Ar sont tels que définis précédemment,
 composé de formule (I/b) que l'on fait éventuellement réagir avec un composé de
 formule R'Y dans laquelle R' représente un groupement arylalkyle (C₁-C₆) linéaire ou
 ramifié, alkyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, acyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié,
 alkoxykarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou ramifié, arylalkoxykarbonyle (C₁-C₆) linéaire ou
 ramifié ou trifluoroacétyle et Y représente un groupe partant, pour conduire au
 composé de formule (I/c), cas particulier des composés de formule (I) :

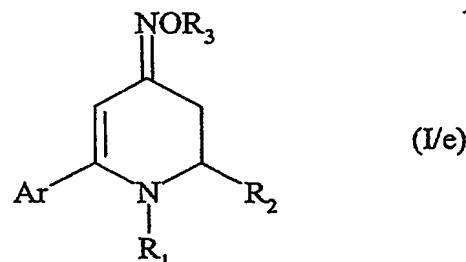


15

dans laquelle Ar, R' et R₂ sont tels que définis précédemment,
 les composés de formule (I/b) et (I/c) forment les composés de formule (I/d) :



dans laquelle Ar, R₁ et R₂ sont tels que définis précédemment,
 composés de formule (I/d) que l'on fait éventuellement réagir avec un composé de
 formule H₂N-OR₃ dans laquelle R₃ est tel que défini dans la formule (I), pour conduire
 au composé de formule (I/e), cas particulier des composés de formule (I) :



5

dans laquelle Ar, R₁, R₂ et R₃, sont tels que définis précédemment,

les composés de formules (I/a) à (I/e), constituent l'ensemble des composés de formule (I), que l'on purifie, le cas échéant, selon des techniques classiques de purification, dont on sépare, si on le souhaite, les isomères selon des techniques classiques de séparation, et que l'on transforme, si on le souhaite, en leurs sels d'addition à un acide pharmaceutiquement acceptable.

10

15

- 8. Compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, seul ou en combinaison avec un ou plusieurs véhicules inertes, non toxiques et pharmaceutiquement acceptables.
- 9. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, utiles en tant que facilitateur mnémocognitif.
- 10. Compositions pharmaceutiques selon la revendication 8 contenant comme principe actif au moins un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, utiles en tant qu'antalgique.

20



DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg
75800 Paris Cedex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

N° 11 235°02

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 3.. / 3..

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W /260599

| | |
|---|---|
| Vos références pour ce dossier <i>(facultatif)</i> | 70093 |
| N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL | 0213803 |
| TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum) Nouveaux dérivés de 2,3-dihydro-4(1H)-pyridinones, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques qui les contiennent. | |
| LE(S) DEMANDEUR(S) : LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE | |
| DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) : (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1» S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages). | |
| Nom PFEIFFER | |
| Prénoms Bruno | |
| Adresse | Rue 47, rue Ernest Renan |
| | Code postal et ville 95320 SAINT LEU LA FORET |
| Société d'appartenance <i>(facultatif)</i> | |
| Nom RENARD | |
| Prénoms Pierre | |
| Adresse | Rue 3, avenue du Parc |
| | Code postal et ville 78150 LE CHESNAY |
| Société d'appartenance <i>(facultatif)</i> | |
| Nom | |
| Prénoms | |
| Adresse | Rue |
| | Code postal et ville |
| Société d'appartenance <i>(facultatif)</i> | |
| DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) | |
| | |
| Sabine WENGER, Ingénieur Brevets | |

La loi n°78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés s'applique aux réponses faites à ce formulaire.
Elle garantit un droit d'accès et de rectification pour les données vous concernant auprès de l'INPI.

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

I, JUDITH MARGARET ATKINSON, B.A., M.I.T.I. declare

1. That I am a citizen of the United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland, residing at 32 Parkes Way, Blackburn, Lancashire.
2. That I am well acquainted with the French and English languages.
3. That the attached is a true translation into the English language of French Patent Application No. 02 13803 filed on 5th November 2002.
4. That all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements are made with the knowledge that wilful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under Section 1001 of Title 18 of the United States Code and that such wilful false statements may jeopardise the validity of the patent application in the United States of America or any patent issuing thereon.

Declared this 23rd day of December, 2003

J.M. Atkinson.

JUDITH M. ATKINSON

0 / 533784
JC17 Rec'd PCT/PTO 04 MAY 2005

FRENCH REPUBLIC
INPI
NATIONAL INSTITUTE FOR INDUSTRIAL PROPERTY

PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE - CERTIFICATE OF ADDITION

OFFICIAL COPY

The Director General of the National Institute for Industrial Property certifies that the attached document is the true certified copy of an application for an Industrial Property Right filed at the Institute.

Issued in Paris, 21 JUL. 2003

For the Director General of the
National Institute for
Industrial Property
The Head of the Patents Department

(signature)

Martine PLANCHE

NATIONAL INSTITUTE FOR INDUSTRIAL PROPERTY
HEAD OFFICE

26 bis, rue de Saint Petersbourg
75800 PARIS Cedex 08
Tel.: 33 (0)1 53 04 53 04 Fax: 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

National Public Institution created by law
no. 51-444 of 19 April 1951

10/533784

1st filing

JC17 Rec'd PCT/PTO 04 MAY 2005

**INPI NATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL PROPERTY**

26bis, rue de Saint Pétersbourg 75800 Paris Cedex 08
Tel.: 01 53 04 53 04 Fax: 01 42 94 86 54

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**

Intellectual Property Code - Book VI

REQUEST FOR GRANT 1/2

Reserved for INPI

This form is to be completed legibly in black ink

| | | | |
|---|----------------------|---|------------------|
| Deposition of documents | | 1 NAME AND ADDRESS OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT TO WHOM CORRESPONDENCE MUST BE ADDRESSED | |
| DATE 5 NOV. 2002 | | LES LABORATOIRES SERVIER Patent Department 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE | |
| PLACE 75 INPI PARIS | | | |
| NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0213803 | | | |
| FILING DATE GIVEN BY THE INPI 05 NOV. 2002 | | | |
| Your references for this file (optional) 70093 | | | |
| Confirmation of a deposit by facsimile | | <input type="checkbox"/> No. given by INPI to the facsimile | |
| 2 NATURE OF THE APPLICATION | | Mark one of the following 4 boxes | |
| Patent application | | <input checked="" type="checkbox"/> | |
| Application for a Utility Certificate | | <input type="checkbox"/> | |
| Divisional application | | <input type="checkbox"/> | |
| <i>Initial patent application or initial utility certificate application</i> | | No. | Date |
| Conversion of a European Patent Application | | <input type="checkbox"/> | |
| <i>Initial patent application</i> | | No. | Date |
| 3 TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New 2,3-dihydro-4(1H)-pyridone compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them | | | |
| 4 DECLARATION OF PRIORITY OR REQUEST FOR THE BENEFIT OF THE FILING DATE OF A PRIOR FRENCH APPLICATION | | Country or organisation Date No. Country or organisation Date No. Country or organisation Date No. <input type="checkbox"/> If there are other priorities, mark the box and use the "Continuation" form | |
| 5 APPLICANT | | <input type="checkbox"/> If there are other Applicants, mark the box and use the "Continuation" form | |
| Name or style | | LES LABORATOIRES SERVIER | |
| Forenames | | | |
| Legal nature | | | |
| SIREN No. | | | |
| APE-NAF Code | | | |
| Address | Street | 12, Place de La Défense | |
| | Postal code and town | 92415 | COURBEVOIE Cedex |
| Country | | FRANCE | |
| Nationality | | FRENCH | |
| Telephone no. (optional) | | 01.55.72.60.00 | |
| Fax no. (optional) | | 01.55.72.72.13 | |
| E-mail address (optional) | | | |

1st filing

INPI NATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL PROPERTY

PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE

REQUEST FOR GRANT 2/2

Reserved for INPI

| | | |
|---|---|---|
| Deposition of documents DATE 5 NOV. 2002 PLACE 75 INPI PARIS NATIONAL REGISTRATION NO. GIVEN BY THE INPI 0213803 | | |
| Your references for this file: (optional) 70093 | | |
| 6 AUTHORISED AGENT | | |
| Name WENGER | | |
| Forename Sabine | | |
| Practice or company LES LABORATOIRES SERVIER | | |
| No. of standing power of attorney and/or of contractual bond | | |
| Address | Street 12, Place de La Défense | |
| | Postal code and town 92415 COURBEVOIE CEDEX | |
| Telephone no. (optional) 01.55.72.60.00 | | |
| Fax no. (optional) 01.55.72.72.13 | | |
| E-mail address (optional) | | |
| 7 INVENTOR(S) | | |
| The inventors are the Applicants <input type="checkbox"/> Yes <input checked="" type="checkbox"/> No In this case, supply a separate designation of inventorship | | |
| 8 SEARCH REPORT For a patent application only (including division and conversion) <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> | | |
| immediate drawing up or deferred drawing up | | |
| Payment in three instalments, for natural persons only <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No | | |
| 9 REDUCTION IN FEES For natural persons only <input type="checkbox"/> Requested for the first time for this invention (attach a notice of non-imposition) <input type="checkbox"/> Requested prior to this deposit (attach a copy of the admissibility decision for this invention or indicate its reference) | | |
| If you have used the "Continuation" form, indicate the number of pages attached | | |
| 10 SIGNATURE OF THE APPLICANT OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) Sabine WENGER, Patent Agent | | (signature) |
| | | STAMP OF THE PREFECTURE OR OF THE INPI |
| | | (signature) |

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

The present invention relates to new 2,3-dihydro-4(1*H*)-pyridone compounds, to a process for their preparation, to pharmaceutical compositions containing them and to their use as facilitators of memory and cognition and as antalgic agents.

Ageing of the population due to increased life expectancy has brought with it a major
5 increase in cognitive disorders associated with normal cerebral ageing and with pathological cerebral ageing occurring in the course of neurodegenerative diseases such as, for example, Alzheimer's disease.

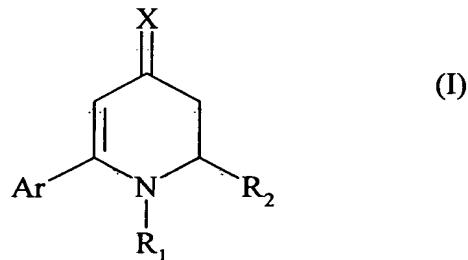
The majority of substances used today in treating cognitive disorders associated with
ageing act by facilitating the central cholinergic systems – either directly, as in the case of
10 acetylcholinesterase inhibitors (tacrine, donepezil) and cholinergic agonists (nefiracetam), or indirectly, as in the case of nootropic agents (piracetam, pramiracetam) and cerebral vasodilators (vinpocetine).

Besides their cognitive properties, substances acting directly on the central cholinergic
systems often have antalgic properties but also have hypothermic properties, which can be
15 undesirable.

It has therefore been especially valuable to synthesise new compounds that are capable of opposing the cognitive disorders associated with ageing and/or of improving cognitive processes and that can possess antalgic properties without having hypothermic activity.

20 4-Hydroxy- or 4-oxo-substituted 1-aza-2-alkyl-6-aryl-cycloalkanes and 1-aza-2-alkyl-6-aryl-cycloalkenes have already been described in the literature (J. Org. Chem. 1988, 53, 2426; Liebigs Ann. Chem. 1986, 11, 1823; Synlett 1993, 9, 657; Tet. Lett. 1998, 39(3/4), 217), but no pharmacological activity has been described for those compounds. Patent application EP 0119087 describes 1-aza-2-alkyl-6-aryl-cycloalkane compounds for use as antalgic agents.

More specifically, the present invention relates to compounds of formula (I):



wherein:

- 5 ➤ R₁ represents a hydrogen atom or an aryl(C₁-C₆)alkyl group in which the alkyl moiety may be linear or branched, a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, a linear or branched (C₁-C₆)acyl group, a linear or branched (C₁-C₆)alkoxycarbonyl group, an aryl(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl group in which the alkoxy moiety may be linear or branched, or a trifluoroacetyl group,
- 10 ➤ R₂ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,
- X represents an oxygen atom or NOR₃ wherein:
 - * R₃ represents a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group optionally substituted by one or more identical or different groups selected from hydroxy, amino (optionally substituted by one or two linear or branched (C₁-C₆)-alkyl groups) and linear or branched (C₁-C₆)alkoxy,
- 15 ➤ Ar represents an aryl group or a heteroaryl group,

to their enantiomers, diastereoisomers and also to addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,

it being understood that aryl is understood to be a phenyl, biphenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl group, each of those groups being optionally substituted by one or more

identical or different substituents selected from halogen, linear or branched (C_1-C_6)alkyl, hydroxy, linear or branched (C_1-C_6)alkoxy, trihalomethyl, nitro and amino (optionally substituted by one or more linear or branched (C_1-C_6)alkyl groups),

and a heteroaryl group is understood to be an aromatic, mono- or bi-cyclic, 5- to 12-membered group containing one, two or three hetero atoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur, it being understood that the heteroaryl group may be optionally substituted by one or more identical or different substituents selected from halogen, linear or branched (C_1-C_6)alkyl, hydroxy, linear or branched (C_1-C_6)alkoxy, trihalomethyl, nitro and amino (optionally substituted by one or more linear or branched (C_1-C_6)alkyl groups). Among the heteroaryl groups there may be mentioned, without implying any limitation, thienyl, pyridyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl and isothiazolyl groups.

Among the pharmaceutically acceptable acids there may be mentioned, without implying any limitation, hydrochloric acid, hydrobromic acid, sulphuric acid, phosphonic acid, acetic acid, trifluoroacetic acid, lactic acid, pyruvic acid, malonic acid, succinic acid, glutaric acid, fumaric acid, tartaric acid, maleic acid, citric acid, ascorbic acid, oxalic acid, methanesulphonic acid, benzenesulphonic acid, camphoric acid etc..

The preferred compounds of formula (I) are those wherein the group X represents an oxygen atom.

The group R_1 to which preference is given in accordance with the invention is a hydrogen atom or a linear or branched (C_1-C_6)alkoxycarbonyl group.

The term aryl used in respect of the group Ar as defined for formula (I) is preferably an optionally substituted phenyl group.

The term heteroaryl used in respect of the group Ar as defined for formula (I) is preferably an optionally substituted thienyl group or an optionally substituted pyridyl group.

The invention relates more especially to the compounds of formula (I) which are:

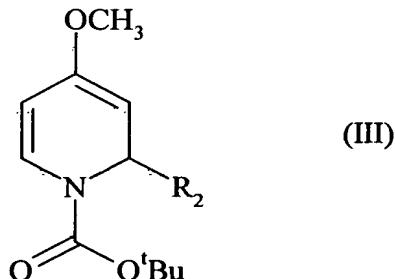
- tert-butyl 2-methyl-4-oxo-6-(2-thienyl)-3,4-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate
- 2-methyl-6-(2-thienyl)-2,3-dihydro-4(1H)-pyridone
- tert-butyl 2-methyl-4-oxo-6-phenyl-3,4-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate
- 2-methyl-6-phenyl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridone
- tert-butyl 6-(3-chlorophenyl)-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2H)-pyridine-carboxylate
- 6-(3-chlorophenyl)-2-methyl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridone
- tert-butyl 6-(6-chloro-3-pyridyl)-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2H)-pyridine-carboxylate
- 6-(6-chloro-3-pyridyl)-2-methyl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridone

the enantiomers, diastereoisomers and also the addition salts with a pharmaceutically acceptable acid of the preferred compounds form an integral part of the invention.

The invention relates also to a process for the preparation of compounds of formula (I), characterised in that 4-methoxypyridine is reacted in succession with phenyl chloroformate, with an organomagnesium compound of formula (II):

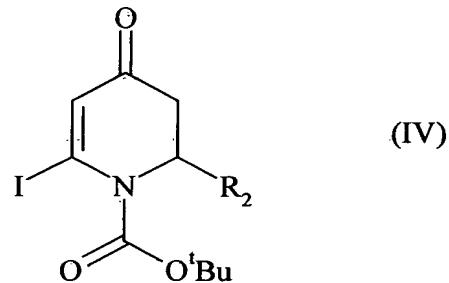


wherein R_2 is as defined for formula (I),
and with potassium tert-butoxide to yield a compound of formula (III):



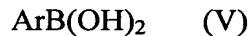
wherein R₂ is as defined hereinbefore,

which compound of formula (III) is reacted with butyllithium and with iodine to yield an iodated compound of formula (IV):



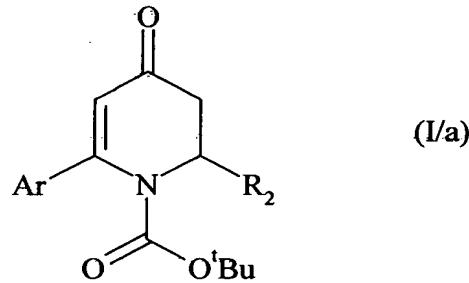
5 wherein R₂ is as defined hereinbefore,

which compound of formula (IV) is reacted, in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), with a boronic acid of formula (V):



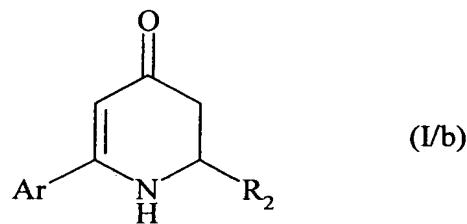
wherein Ar is as defined for formula (I),

10 to yield a compound of formula (I/a), which is a particular case of the compounds of formula (I):



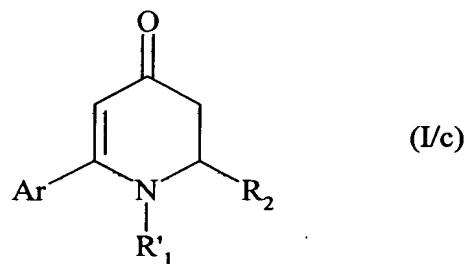
wherein Ar and R₂ are as defined hereinbefore,

15 in which compound of formula (I/a) the amine function is optionally deprotected according to conventional techniques of organic synthesis to yield a compound of formula (I/b); which is a particular case of the compounds of formula (I):



wherein R₂ and Ar are as defined hereinbefore,

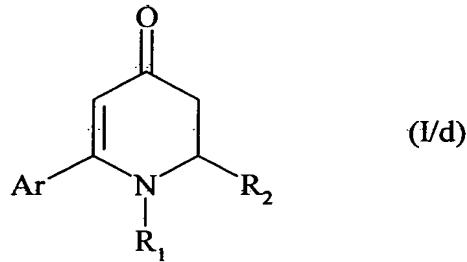
which compound of formula (I/b) is optionally reacted with a compound of the formula R'₁Y wherein R'₁ represents an aryl(C₁-C₆)alkyl group in which the alkyl moiety may be linear or branched, a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, a linear or branched (C₁-C₆)acyl group, a linear or branched (C₁-C₆)alkoxycarbonyl group, an aryl(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl group in which the alkoxy moiety may be linear or branched, or a trifluoroacetyl group, and Y represents a leaving group, to yield a compound of formula (I/c), which is a particular case of the compounds of formula (I):



10

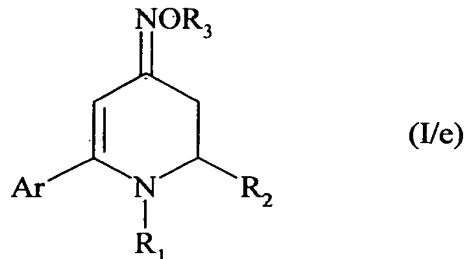
wherein Ar, R'₁ and R₂ are as defined hereinbefore,

the compounds of formulae (I/b) and (I/c) forming the compounds of formula (I/d):



wherein Ar, R₁ and R₂ are as defined hereinbefore,

which compounds of formula (I/d) are optionally reacted with a compound of the formula $\text{H}_2\text{N-OR}_3$ wherein R_3 is as defined for formula (I), to yield a compound of formula (I/e), which is a particular case of the compounds of formula (I):



5 wherein Ar, R_1 , R_2 and R_3 are as defined hereinbefore,

the compounds of formulae (I/a) to (I/e) constituting the totality of the compounds of formula (I), which are purified, where necessary, according to conventional purification techniques, are separated, if desired, into their isomers according to conventional separation techniques and are converted, if desired, into their addition salts with a
10 pharmaceutically acceptable acid.

In addition to the fact that the compounds of the present invention are new, they exhibit properties facilitating cognitive processes and analgesic properties, rendering them of use in the treatment of cognitive deficiencies associated with cerebral ageing and with neurodegenerative pathologies, such as Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Pick's disease, Korsakoff's disease and frontal lobe and subcortical dementias and in the treatment
15 of pain.

The invention relates also to pharmaceutical compositions comprising as active ingredient a compound of formula (I) together with one or more appropriate, inert, non-toxic excipients. Among the pharmaceutical compositions according to the invention there may
20 be mentioned more especially those that are suitable for oral, parenteral (intravenous or subcutaneous) and nasal administration, tablets or dragées, sublingual tablets, gelatin capsules, lozenges, suppositories, creams, ointments, dermal gels, injectable preparations, drinkable suspensions etc..

The dosage used can be adapted according to the nature and the severity of the disorder, the administration route and the age and weight of the patient. The dosage varies from 1 to 500 mg per day in one or more administrations.

The following Examples illustrate the invention without limiting it in any way.

- 5 The starting materials used are products that are known or prepared according to known procedures.

The structures of the compounds described in the Examples were determined according to customary spectrophotometric techniques (infra-red, nuclear magnetic resonance, mass spectrometry).

10 **PREPARATION 1 : Tert-butyl 4-methoxy-2-methyl-1(2H)-pyridinecarboxylate**

37.81 mmol of ethyl chloroformate are added to a solution, cooled to -25°C, of 37.43 mmol of 4-methoxypyridine in 100 ml of anhydrous tetrahydrofuran under an argon atmosphere. After one hour's stirring at -25°C, 39.30 mmol of 3M methylmagnesium bromide are added dropwise. The reaction mixture is stirred for 30 minutes at -25°C and then for one hour at 15 ambient temperature. 100 ml of water are then added and the aqueous phase is then extracted twice with diethyl ether, dried over magnesium sulphate, filtered and then concentrated under reduced pressure. The resulting oil is taken up in 100 ml of anhydrous tetrahydrofuran, the solution is then cooled to -40°C, and then 0.15 mmol of potassium tert-butoxide is added. The reaction mixture is stirred for 2 hours at -40°C and for one hour 20 at ambient temperature, and 100 ml of water are then added. The aqueous phase is extracted twice with diethyl ether and then the organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure to give the expected product.

PREPARATION 2 : Tert-butyl 6-iodo-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2H)-pyridine-carboxylate

40.48 mmol of n-butyllithium are added to a solution, at -60°C, of 33.73 mmol of the compound of Preparation 1 in 100 ml of anhydrous tetrahydrofuran under an argon atmosphere. Stirring is carried out for 30 minutes at -60°C, and then 37.11 mmol of iodine are added. After stirring for 2 hours at -60°C and then for one hour at ambient temperature, 100 ml of a 1N aqueous hydrochloric acid solution are added to the reaction mixture. The aqueous phase is extracted twice with diethyl ether, and the organic phase is dried over magnesium sulphate, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether :4/6) yields the expected product.

IR (KBr): $\nu_{C=O} = 1668, 1722 \text{ cm}^{-1}$.

EXAMPLE 1 : Tert-butyl 2-methyl-4-oxo-6-(2-thienyl)-3,4-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate

There are introduced into a 100 ml flask 4.45 mmol of the compound of Preparation 2, 0.22 mmol of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) and 20 ml of dimethoxyethane, then 5.34 mmol of thiophene-2-boronic acid and 11.12 mmol of sodium hydrogen carbonate dissolved in 20 ml of water. The reaction mixture is heated under reflux and with vigorous stirring for about 5 hours. After cooling, the aqueous phase is extracted twice with chloroform and the organic phase is dried over calcium chloride, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography on silica gel (diethyl ether/petroleum ether : 4/6) yields the expected product.

Melting point: 90 °C.

IR (KBr): $\nu_{C=O} = 1659, 1718 \text{ cm}^{-1}$.

Elemental microanalysis:

| | % C | % H | % N |
|-------------------|-------|------|------|
| <i>calculated</i> | 61.41 | 6.53 | 4.77 |
| <i>found</i> | 61.34 | 6.71 | 4.86 |

EXAMPLE 2 : 2-Methyl-6-(2-thienyl)-2,3-dihydro-4(1H)-pyridone

2.73 mmol of the compound of Example 1, 10 ml of dichloromethane and 27.27 mmol of trifluoroacetic acid are mixed. The reaction mixture is stirred at ambient temperature for 4 hours and then rendered alkaline by the addition of a saturated aqueous potassium carbonate solution. The aqueous phase is extracted twice with dichloromethane, and the organic phases are combined and then dried over calcium chloride, filtered and concentrated under reduced pressure. Purification by chromatography on silica gel (ethyl acetate) yields the expected product.

Melting point: 155°C.

IR (KBr) : $\nu_{C=O} = 1605 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3288 \text{ cm}^{-1}$.

Elemental microanalysis:

| | % C | % H | % N |
|-------------------|-------|------|------|
| <i>calculated</i> | 62.15 | 5.74 | 7.24 |
| <i>found</i> | 62.34 | 5.62 | 7.02 |

EXAMPLE 3 : Tert-butyl 2-methyl-4-oxo-6-phenyl-3,4-dihydro-1(2H)-pyridine-carboxylate

The expected product is obtained according to the process described in Example 1, using phenylboronic acid.

Melting point: 99°C.

IR (KBr): $\nu_{C=O} = 1655, 1709 \text{ cm}^{-1}$.

Elemental microanalysis:

| | % C | % H | % N |
|-------------------|-------|------|------|
| <i>calculated</i> | 71.06 | 7.37 | 4.87 |
| <i>found</i> | 70.92 | 7.51 | 4.71 |

EXAMPLE 4 : 2-Methyl-6-phenyl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridone

The expected product is obtained according to the process described in Example 2, starting
from the compound of Example 3.

Melting point: 161°C.IR (KBr): $\nu_{C=O} = 1605 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3268 \text{ cm}^{-1}$.Elemental microanalysis:

| | % C | % H | % N |
|-------------------|-------|------|------|
| <i>calculated</i> | 76.98 | 7.00 | 7.48 |
| <i>found</i> | 77.21 | 7.06 | 7.22 |

EXAMPLE 5 : Tert-butyl 6-(3-chlorophenyl)-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate

The expected product is obtained according to the process described in Example 1, using 3-chlorobenzeneboronic acid.

Melting point: 101°C.IR (KBr): $\nu_{C=O} = 1674, 1714 \text{ cm}^{-1}$.Elemental microanalysis:

| | % C | % H | % N |
|-------------------|-------|------|------|
| <i>calculated</i> | 63.45 | 6.26 | 4.35 |
| <i>found</i> | 63.39 | 6.36 | 4.21 |

EXAMPLE 6 : 6-(3-Chlorophenyl)-2-methyl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridone

The expected product is obtained according to the process described in Example 2, starting from the compound of Example 5.

Melting point: 133°C.

5 IR (KBr): $\nu_{C=O} = 1605 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3255 \text{ cm}^{-1}$.

Elemental microanalysis:

| | % C | % H | % N |
|-------------------|-------|------|------|
| <i>calculated</i> | 65.02 | 5.46 | 6.32 |
| <i>found</i> | 65.15 | 5.59 | 6.13 |

EXAMPLE 7 : Tert-butyl 2-methyl-4-oxo-6-(6-chloro-3-pyridyl)-3,4-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate

10 The expected product is obtained according to the process described in Example 1, using 6-chloropyridine-3-boronic acid.

Melting point: 115°C.

IR (KBr): $\nu_{C=O} = 1660, 1711 \text{ cm}^{-1}$.

Elemental microanalysis:

| | % C | % H | % N |
|-------------------|-------|------|------|
| <i>calculated</i> | 59.54 | 5.93 | 8.68 |
| <i>found</i> | 59.75 | 5.88 | 8.42 |

EXAMPLE 8 : 6-(6-Chloro-3-pyridyl)-2-methyl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridone

The expected product is obtained according to the process described in Example 2, starting from the compound of Example 7.

Melting point: 216°C.

IR (KBr): $\nu_{C=O} = 1613 \text{ cm}^{-1}$; $\nu_{NH} = 3256 \text{ cm}^{-1}$.

Elemental microanalysis:

| | % C | % H | % N |
|-------------------|-------|------|-------|
| <i>calculated</i> | 59.33 | 4.98 | 12.58 |
| <i>found</i> | 59.19 | 5.08 | 12.39 |

PHARMACOLOGICAL STUDY OF COMPOUNDS OF THE INVENTION

5 **EXAMPLE 9 : Body temperature in the NMRI mouse**

The effects of the compounds of the present invention on body temperature were assessed in the adult male NMRI mouse. The rectal temperature of the mice (18-20 g) was measured just before pharmacological treatment (intraperitoneal route) with the compounds being studied or their carriers (20 mg/kg). The mice were then placed in individual cages
10 (10 x 10 x 10 cm) and their rectal temperature was measured every 30 minutes during the 2 hours following treatment. The values were the means ($^{\circ}\text{C}$) plus or minus the standard errors of the means, and inter-group comparisons were carried out by a single-factor variance analysis test followed, where appropriate, by a Dunnett test.

The results show that the compounds of the invention do not have hypothermic activity at
15 doses up to 20 mg/kg.

**EXAMPLE 10 : Abdominal contractions induced by phenyl-p-benzoquinone (PBQ)
in the NMRI mouse**

Intraperitoneal administration of an alcoholic solution of PBQ causes abdominal cramps in the mouse (SIEGMUND *et al.*, Proc. Soc. Exp. Biol., 1957, 95, 729-731). The cramps are characterised by repeated contractions of the abdominal musculature, accompanied by extension of the hind limbs. Most analgesics antagonise these abdominal cramps
20

(COLLIER *et al.*, Brit. J. Pharmacol. Chem., 1968, 32, 295-310). At t=0 min., the animals are weighed and the compound being studied is administered by the IP route. A group of control animals is given the solvent used for the compound. At t=30 min., an alcoholic solution of PBQ (0.2 %) is administered by the IP route in a volume of 0.25 ml/mouse.

5 Immediately after administration of the PBQ, the animals are placed in cylinders of plexiglass (L=19.5 cm; I.D.=5 cm). From t=35 min. to t=45 min., the animals' reaction is observed and the experimenter notes the total number of abdominal cramps per animal. The table below shows the percentage inhibition of the number of abdominal cramps measured in the control animals, at the active dose of the compound studied.

10 The results obtained show that the compounds of the invention possess antalgic properties.

| Example | Dose (mg/kg) | Inhibition (%) |
|---------|--------------|----------------|
| 2 | 20 | 48% |
| 3 | 20 | 59% |
| 6 | 20 | 48% |

EXAMPLE 11: Social recognition in the Wistar rat

Initially described in 1982 by THOR and HOLLOWAY (J. Comp. Physiol., 1982, 96, 1000-1006), the social recognition test has subsequently been proposed by various authors (DANTZER *et al.*, Psychopharmacology, 1987, 91, 363-368; PERIO *et al.*, Psychopharmacology, 1989, 97, 262-268) for studying the mnemocognitive effects of new compounds. The test is based on the natural expression of the olfactory memory of the rat and its natural tendency to forget and allows evaluation of memorisation, by recognition of a young congeneric animal, by an adult rat. A young rat (21 days), taken at random, is placed for 5 minutes in the cage housing an adult rat. With the aid of a video device, the experimenter observes the social recognition behaviour of the adult rat and measures its overall duration. The young rat is then removed from the adult rat's cage and is placed in its own cage until the second introduction. The adult rat is then given the compound under test (intraperitoneal route) and, after 2 hours, is again brought into the presence (5 minutes)

of the young rat. The social recognition behaviour is then observed again and its duration measured. The table below shows the difference ($T_2 - T_1$), expressed in seconds, between the "recognition" times of the 2 encounters.

The results obtained show that the compounds of the invention very greatly enhance memorisation, even at a low dose.

5

| Example | Dose (mg/kg) | $T_2 - T_1$ (s) ± sem |
|---------|--------------|-----------------------|
| 6 | 3 | -21.4 ± 5.1 |
| 3 | 3 | -25.3 ± 7.1 |
| 1 | 3 | -17.4 ± 2.5 |
| 8 | 3 | -17.2 ± 4.6 |

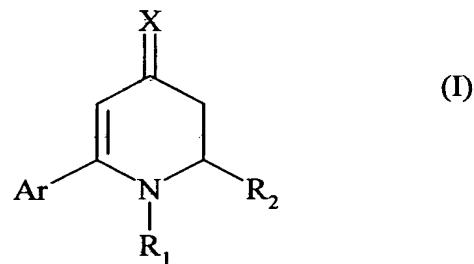
EXAMPLE 12 : Pharmaceutical composition

Formulation for the preparation of 1000 tablets each comprising 10 mg of active ingredient:

- 10 Compound of Example 1 10 g
 Hydroxypropylcellulose..... 2 g
 Wheat starch 10 g
 Lactose 100 g
 Magnesium stearate 3 g
 15 Talc 3 g

CLAIMS

1. Compounds of formula (I):



wherein:

- 5 ➤ R₁ represents a hydrogen atom or an aryl(C₁-C₆)alkyl group in which the alkyl moiety may be linear or branched, a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, a linear or branched (C₁-C₆)acyl group, a linear or branched (C₁-C₆)alkoxycarbonyl group, an aryl(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl group in which the alkoxy moiety may be linear or branched, or a trifluoroacetyl group,
- 10 ➤ R₂ represents a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group,
- X represents an oxygen atom or NOR₃ wherein:
 - * R₃ represents a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group optionally substituted by one or more identical or different groups selected from hydroxy, amino (optionally substituted by one or two linear or branched (C₁-C₆)-alkyl groups) and linear or branched (C₁-C₆)alkoxy,
- 15 ➤ Ar represents an aryl group or a heteroaryl group,

their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid,

it being understood that aryl is understood to be a phenyl, biphenyl, naphthyl or tetrahydronaphthyl group, each of those groups being optionally substituted by one or more identical or different substituents selected from halogen, linear or branched (C₁-C₆)alkyl, hydroxy, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, trihalomethyl, nitro and amino (optionally substituted by one or more linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups),

and a heteroaryl group is understood to be an aromatic, mono- or bi-cyclic, 5- to 12-membered group containing one, two or three hetero atoms selected from oxygen, nitrogen and sulphur, it being understood that the heteroaryl group may be optionally substituted by one or more identical or different substituents selected from halogen, linear or branched (C₁-C₆)alkyl, hydroxy, linear or branched (C₁-C₆)alkoxy, trihalomethyl, nitro and amino (optionally substituted by one or more linear or branched (C₁-C₆)alkyl groups).

2. Compounds of formula (I) according to claim 1, characterised in that X represents an oxygen atom, their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.
3. Compounds of formula (I) according to either claim 1 or claim 2, characterised in that R₁ represents a hydrogen atom or a linear or branched (C₁-C₆)alkoxycarbonyl group, their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.
4. Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 3, characterised in that Ar represents an optionally substituted phenyl group, their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

5. Compounds of formula (I) according to any one of claims 1 to 3, characterised in that Ar represents an optionally substituted thienyl group or an optionally substituted pyridyl group, their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

5 6. Compounds of formula (I) according to claim 1 which are:

- tert-butyl 2-methyl-4-oxo-6-(2-thienyl)-3,4-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate
- 2-methyl-6-(2-thienyl)-2,3-dihydro-4(1H)-pyridone
- tert-butyl 2-methyl-4-oxo-6-phenyl-3,4-dihydro-1(2H)-pyridinecarboxylate
- 2-methyl-6-phenyl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridone
- tert-butyl 6-(3-chlorophenyl)-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2H)-pyridine-carboxylate
- 6-(3-chlorophenyl)-2-methyl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridone
- tert-butyl 6-(6-chloro-3-pyridyl)-2-methyl-4-oxo-3,4-dihydro-1(2H)-pyridine-carboxylate
- 6-(6-chloro-3-pyridyl)-2-methyl-2,3-dihydro-4(1H)-pyridone

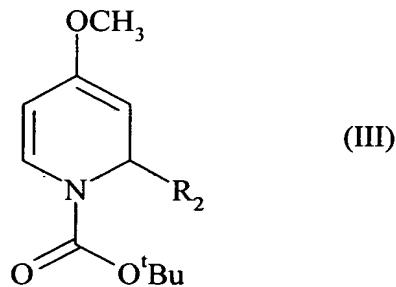
10 their enantiomers, diastereoisomers and also addition salts thereof with a pharmaceutically acceptable acid.

15 7. Process for the preparation of compounds of formula (I), characterised in that 4-methoxypyridine is reacted in succession with phenyl chloroformate, with an organomagnesium compound of formula (II):

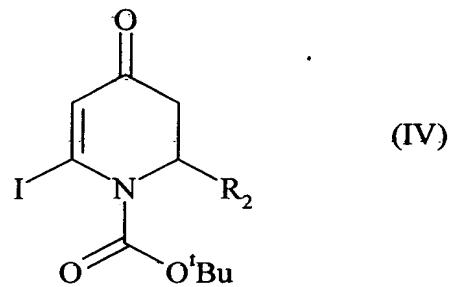


20 wherein R₂ is as defined for formula (I),

and with potassium tert-butoxide to yield a compound of formula (III):

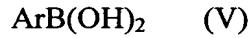


wherein R₂ is as defined hereinbefore,
 which compound of formula (III) is reacted with butyllithium and with iodine to yield an iodated compound of formula (IV):



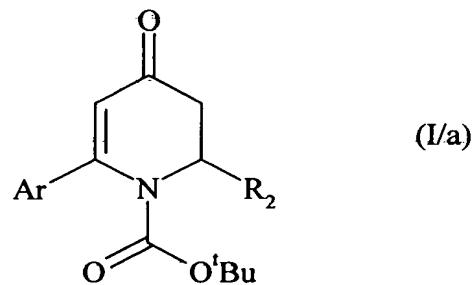
5

wherein R₂ is as defined hereinbefore,
 which compound of formula (IV) is reacted, in the presence of tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0), with a boronic acid of formula (V):

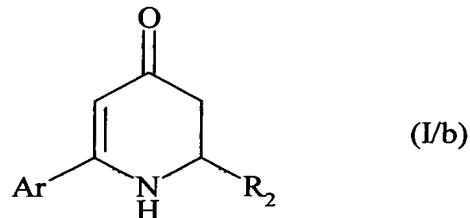


10

wherein Ar is as defined for formula (I),
 to yield a compound of formula (I/a), which is a particular case of the compounds of formula (I):

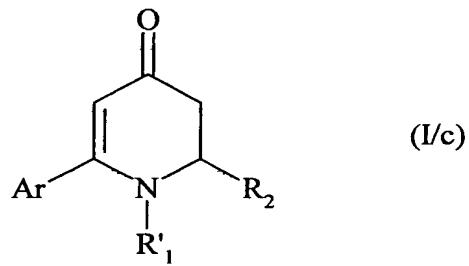


wherein Ar and R₂ are as defined hereinbefore,
in which compound of formula (I/a) the amine function is optionally deprotected according to conventional techniques of organic synthesis to yield a compound of formula (I/b), which is a particular case of the compounds of formula (I):

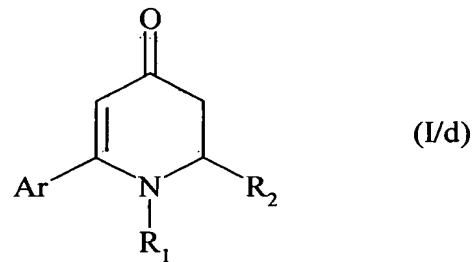


5

wherein R₂ and Ar are as defined hereinbefore,
which compound of formula (I/b) is optionally reacted with a compound of the formula R'₁Y wherein R'₁ represents an aryl(C₁-C₆)alkyl group in which the alkyl moiety may be linear or branched, a linear or branched (C₁-C₆)alkyl group, a linear or branched (C₁-C₆)acyl group, a linear or branched (C₁-C₆)alkoxycarbonyl group, an aryl(C₁-C₆)-alkoxycarbonyl group in which the alkoxy moiety may be linear or branched, or a trifluoroacetyl group, and Y represents a leaving group, to yield a compound of formula (I/c), which is a particular case of the compounds of formula (I):

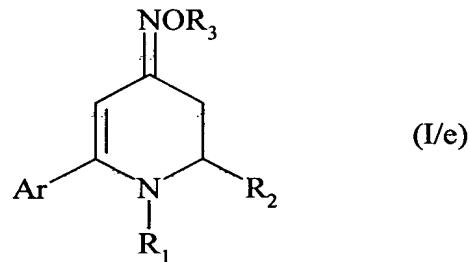


15 wherein Ar, R'₁ and R₂ are as defined hereinbefore,
the compounds of formulae (I/b) and (I/c) forming the compounds of formula (I/d):



wherein Ar, R₁ and R₂ are as defined hereinbefore,

which compounds of formula (I/d) are optionally reacted with a compound of the formula $\text{H}_2\text{N-OR}_3$ wherein R_3 is as defined for formula (I), to yield a compound of formula (I/e), which is a particular case of the compounds of formula (I):



wherein Ar, R₁, R₂ and R₃ are as defined hereinbefore,

the compounds of formulae (I/a) to (I/e) constituting the totality of the compounds of formula (I), which are purified, where necessary, according to conventional purification techniques, are separated, if desired, into their isomers according to conventional separation techniques and are converted, if desired, into their addition salts with a pharmaceutically acceptable acid.

- 15

 8. Pharmaceutical compositions comprising as active ingredient at least one compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 6, alone or in combination with one or more inert, non-toxic, pharmaceutically acceptable carriers.
 9. Pharmaceutical compositions according to claim 8 comprising as active ingredient at least one compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 6, for use as a facilitator of memory and cognition.

10. Pharmaceutical compositions according to claim 8 comprising as active ingredient at least one compound of formula (I) according to any one of claims 1 to 6, for use as an antalgic agent.

10/533784

received 25/11/02 JC17 Rec'd PCT/PTO 04 MAY 2005

**INPI NATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL PROPERTY**

PATENTS DEPARTMENT

26bis, rue de Saint Pétersbourg 75800 Paris Cedex 08
Tel.: 01 53 04 53 04 Fax: 01 42 93 59 30

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**

Intellectual Property Code - Book VI

DECLARATION OF INVENTORSHIP

Page No. 1 /3

(if the applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink

| | | | |
|---|----------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| Your references for this file (optional) | 70093 | | |
| NATIONAL REGISTRATION NO. | 0213803 | | |
| TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) | | | |
| New 2,3-dihydro-4(1H)-pyridone compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them | | | |
| APPLICANT(S): | | | |
| LES LABORATOIRES SERVIER 12, place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE | | | |
| DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages). | | | |
| Name | RAULT | | |
| Forenames | Sylvain | | |
| Address | Street | Route de Saint-Pierre-sur-Dives | |
| | Postal code and town | 14370 | MOULT (France) |
| Belonging company (optional) | | | |
| Name | LEFLEMME | | |
| Forenames | Nicolas | | |
| Address | Street | Basse Ville | |
| | Postal code and town | 14370 | BISSIERES (France) |
| Belonging company (optional) | | | |
| Name | DALLEMAGNE | | |
| Forenames | Patrick | | |
| Address | Street | Le vieux presbytère | |
| | Postal code and town | 14260 | SAINT GEORGES D'AUNAY (France) |
| Belonging company (optional) | | | |
| DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) | | | |
| (signature) | | | |
| Sabine WENGER, Patent Agent | | | |

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

received 25/11/02

INPI NATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL PROPERTY

PATENTS DEPARTMENT

26bis, rue de Saint Pétersbourg 75800 Paris Cedex 08
Tel.: 01 53 04 53 04 Fax: 01 42 93 59 30

PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE

Intellectual Property Code - Book VI

DECLARATION OF INVENTORSHIP

Page No. 2 /3

(if the applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink

| | | | |
|--|----------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| Your references for this file (optional) | 70093 | | |
| NATIONAL REGISTRATION NO. | 0213803 | | |
| TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New 2,3-dihydro-4(1H)-pyridone compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them | | | |
| APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE | | | |
| DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages). | | | |
| Name | LESTAGE | | |
| Forenames | Pierre | | |
| Address | Street | 9, allée de la Grande Terre | |
| | Postal code and town | 78170 | LA CELLE SAINT CLOUD (France) |
| Belonging company (optional) | | | |
| Name | LOCKHART | | |
| Forenames | Brian | | |
| Address | Street | 1/3, rue Maurice Berteaux | |
| | Postal code and town | 78290 | CROISSY SUR SEINE (France) |
| Belonging company (optional) | | | |
| Name | DANOBER | | |
| Forenames | Laurence | | |
| Address | Street | 82, rue Henri Richaune | |
| | Postal code and town | 78360 | MONTESSEN (France) |
| Belonging company (optional) | | | |
| DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) | | | |
| (signature) | | | |
| Sabine WENGER, Patent Agent | | | |

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

received 25/11/02

**INPI NATIONAL INSTITUTE
FOR INDUSTRIAL PROPERTY**

PATENTS DEPARTMENT

26bis, rue de Saint Pétersbourg 75800 Paris Cedex 08
Tel.: 01 53 04 53 04 Fax: 01 42 93 59 30

**PATENT OF INVENTION
UTILITY CERTIFICATE**

Intellectual Property Code - Book VI

DECLARATION OF INVENTORSHIP

Page No. 3 /3

(if the applicant is not the inventor or not the only inventor)

This form is to be completed legibly in black ink

| | | |
|---|-----------------------------|--------------------------|
| Your references for this file (optional) | | 70093 |
| NATIONAL REGISTRATION NO. | | 0213803 |
| TITLE OF THE INVENTION (maximum 200 characters or spaces) New 2,3-dihydro-4(1H)-pyridone compounds, a process for their preparation and pharmaceutical compositions containing them | | |
| APPLICANT(S): LES LABORATOIRES SERVIER 12, Place de La Défense 92415 COURBEVOIE Cedex FRANCE | | |
| DESIGNATE(S) AS INVENTOR(S) : (Indicate at the top right-hand side "Page No. 1/1". If there are more than three inventors, use an identical form and number each page indicating the total number of pages). | | |
| Name | | PFEIFFER |
| Forenames | | Bruno |
| Address | Street | 47, rue Ernest Renan |
| | Postal code and town | 95320 SAINT LEU LA FORET |
| Belonging company (optional) | | |
| Name | | RENARD |
| Forenames | | Pierre |
| Address | Street | 3, avenue du Parc |
| | Postal code and town | 78150 LE CHESNAY |
| Belonging company (optional) | | |
| Name | | |
| Forenames | | |
| Address | Street | |
| | Postal code and town | |
| Belonging company (optional) | | |
| DATE AND SIGNATURE(S) OF THE APPLICANT(S) OR OF THE AUTHORISED AGENT (Name and position of signatory) | | |
| (signature) | | |
| Sabine WENGER, Patent Agent | | |

Law No. 78-17 of 6 January 1978 relating to information processing, data files and rights applies to the responses made on this form. It guarantees right of access to and correction of the data concerning you at the INPI.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.